

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



AUSLEGESCHRIFT

1 165 038

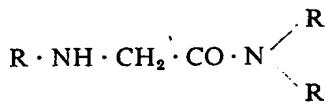
Internat. Kl.: C 07 c;
C 07 d

Deutsche Kl.: 12 q - 6/01

Nummer: 1 165 038
Aktenzeichen: K 46074 IV b / 12 q
Anmeldetag: 3. März 1962
Auslegetag: 12. März 1964

1

Gegenstand der Patente 1 129 950 und 1 136 698 sind Verfahren zur Herstellung von antimikrobiell wirksamen Derivaten des Glycinamids und ihren Salzen, welche in Form der freien Basen der allgemeinen Formel



entsprechen. In dieser Formel bedeutet R gleiche oder verschiedene, gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste mit 5 bis 14 Kohlenstoffatomen oder gesättigte bzw. ungesättigte, gegebenenfalls niedermolekular alkylierte Cycloalkyl- bzw. Bicycloalkylreste mit 6 bis 8 Kohlenstoffatomen, welche entweder direkt oder über gegebenenfalls verzweigte, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylengruppen mit dem Stickstoffatom verbunden sind, und R₁ ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Die so erhältlichen Abkömmlinge des Glycinamids besitzen sowohl als freie Basen als auch in Form von Säureadditionssalzen überraschend gute antimikrobielle Wirksamkeit vorwiegend gegen grampositive Keime, wie z. B. gegen *Staphylococcus aureus* oder gegen Streptokokken. Verschiedene dieser Verbindungen wirken aber auch gegen grammegative Keime wie beispielsweise gegen *Escherichia coli*. Sie können nicht nur als Desinfektionsmittel, sondern auch als Chemotherapeutica, besonders bei lokalen Infektionen, Verwendung finden.

In Weiterentwicklung dieses Arbeitsgebietes wurde nun gefunden, daß auch andersartige Derivate des Glycinamids ausgezeichnete antimikrobielle Wirksamkeit besitzen. Von den Verfahrensprodukten der eingangs genannten Patente unterscheiden sich die neuen Glycinamide dadurch, daß mindestens einer der Substituenten an der Aminogruppe bzw. der Amidgruppe die neue Bedeutung einer Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Aminoalkylenaminoalkylgruppe der unten genannten Definition besitzt, während die übrigen Substituenten ihre ursprüngliche Bedeutung beibehalten können.

Eine weitere Abwandlung erfahren die Produkte der Patente 1 129 950 und 1 136 698 dadurch, daß erfindungsgemäß auch Verbindungen erhältlich sind, bei welchen das Amidstickstoffatom Bestandteil eines heterocyclischen Ringsystems ist, während gleichzeitig der Substituent am Aminostickstoff seine ursprüngliche Bedeutung beibehält oder ebenfalls die Definition

Verfahren zur Herstellung von antimikrobiell wirksamen Derivaten des Glycinamids

5 Anmelder:

Knoll Aktiengesellschaft, Chemische Fabriken,
Ludwigshafen/Rhein, Knollstr. 50

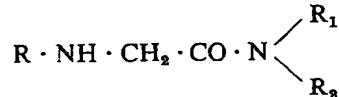
10 Als Erfinder benannt:

Dr. Wilfried Klavehn, Schwetzingen,
Dr. med. Horst Neumann,
Ludwigshafen/Rhein

2

einer Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Aminoalkylenaminoalkylgruppe besitzt.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung von antimikrobiell wirksamen Derivaten des Glycinamids der allgemeinen Formel



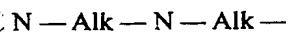
bzw. deren Salzen, in welcher R und R₁ gleiche oder verschiedene, gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste mit 5 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl- bzw. primäre, sekundäre oder tertiäre Aminoalkylgruppen mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen, niedermolekulare Aminoalkylenaminoalkylgruppen oder gesättigte bzw. ungesättigte Cycloalkyl- bzw. Bicycloalkylreste mit 6 bis 8 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls niedermolekular alkyliert sind und entweder direkt oder über gegebenenfalls verzweigte, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylengruppen mit dem Stickstoffatom verbunden sind und R₂ ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R oder R₁ die Bedeutung einer Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl- bzw. Aminoalkylenaminoalkylgruppe hat und/oder R₁ und R₂ auch zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bedeuten können, welcher gegebenenfalls ein- oder mehrfach niedermolekular alkyliert ist.

Als Alkoxyalkylreste mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen gemäß obiger Definition kommen z. B. in Frage die Methoxyäthyl-, Methoxypropyl-, Äthoxypropyl- oder die Lauroxypropylgruppen. Auch Reste

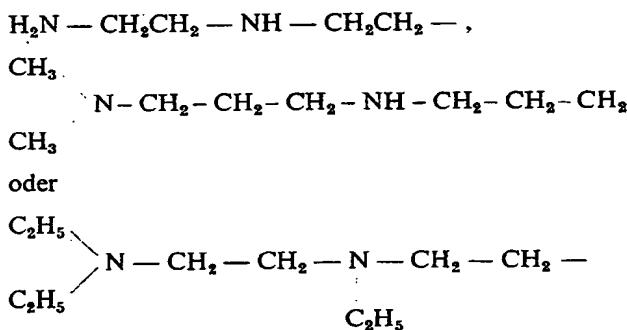
mit verzweigter Alkylgruppe sind geeignet wie beispielsweise der 3-Methylheptoxypropylrest.

Geeignete primäre, sekundäre oder tertiäre Aminoalkylreste mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen sind unter anderem die Aminopropyl-, Aminodecyl-, Äthylaminoäthyl-, Cyclohexylaminopropyl, Dimethylamino-propyl- oder die (2-Methylheptyl-6)-(isoamyl)-amino-propylgruppe. Als tertiäre Aminoalkyl-Reste kommen auch solche in Frage, bei denen das Stickstoffatom Bestandteil eines heterocyclischen, gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltenden Ringes ist, wie z. B. die 1-Pyrrolidinoäthyl-, 1-Piperidinopropyl-, N-Piperazinoäthyl- oder N-Morpholinopropylgruppe.

Als niedermolekulare Aminoalkylenaminoalkylreste werden erfindungsgemäß basische Gruppen der allgemeinen Formel

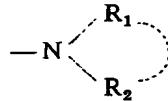


verstanden, wobei Alk einen niedermolekularen Alkylenrest bedeutet und die freien Bindungen beider Stickstoffatome durch Wasserstoffatome oder niedermolekulare Alkylreste abgesättigt sind. Dementsprechend stellen Aminoalkylenaminoalkylreste in vorstehendem Sinne beispielsweise die Gruppen



dar.

Als heterocyclische Reste der Bedeutung

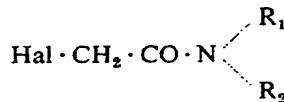


kommen beispielsweise in Frage die Piperazin-, Morpholin-, Pyrrolidin-, Piperidin- oder Hexamethylenimingruppen, welche gegebenenfalls auch substituiert sein können.

Es hat sich gezeigt, daß unter den erfindungsgemäßigen Glycinamiden besonders diejenigen stark antimikrobiell wirksam sind, welche etwa 15 bis 25 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 18 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen.

Die beanspruchten Derivate des Glycinamids sind nach verschiedenen Methoden zugängig:

Man kann sie erhalten, indem man Halogenessigsäureamide der Formel



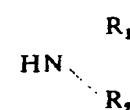
worin Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, mit einem Amin der Formel $\text{R} \cdot \text{NH}_2$ umgesetzt.

Hierbei kann man entweder einen Überschuß des Amins als halogenwasserstoffbindendes Mittel verwenden oder aber die Reaktion mit äquimolaren Mengen beider Reaktionspartner in Gegenwart inerter Lösungsmittel und säurebindender Mittel, wie z. B. Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, durchführen.

Ein anderer Weg zu ihrer Herstellung geht aus von Halogenessigsäure-Derivaten der Formel



worin Y eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, welche mit mindestens 2 Mol eines Amins der Formel RNH_2 bzw. $\text{R}_1 \text{NH}_2$ oder zunächst mit 1 Mol eines Amins der Formel

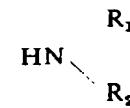


und anschließend mit 1 Mol eines Amins der Formel RNH_2 umgesetzt werden.

Weiterhin kann man die erfindungsgemäßigen Glycinamid-Derivate erhalten, indem man Aminoessigsäure-Derivate der Formel

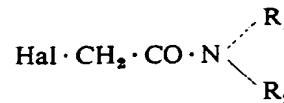


mit einem Amin der Formel

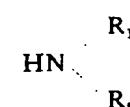


kondensiert.

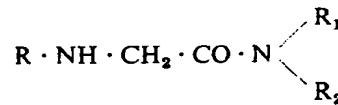
Ferner sind sie erhältlich durch Umsetzung von Halogenessigsäureamiden der Formel



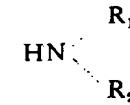
mit 1 Mol eines Amins der Formel RNH_2 und anschließend mit einem Amin der Formel



oder durch Umsetzung von Aminoessigsäureamiden der Formel

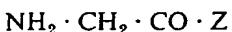


mit einem Amin der Formel

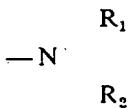


In beiden Fällen verläuft die Reaktion bei erhöhten Temperaturen unter Uramidierung, wodurch Glycinamide erhältlich sind, bei denen die beiden Reste R und R_1 entweder gleiche Bedeutung haben oder bei denen der Rest R am Aminstickstoff eine andersartige Bedeutung hat als der Rest R_1 am Amidstickstoff.

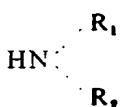
Ein weiterer Weg zur Herstellung der Glycinamide besteht darin, daß man Aminoessigsäurederivate der Formel



worin Z eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder den Rest

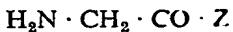


bedeutet, durch Einwirkung von Halogeniden der Formel $\text{Hal} \cdot R$ in Verbindungen mit sekundärer Aminogruppe überführt und im Falle der Ester die Verfahrensprodukte anschließend mit einem Amin der Formel

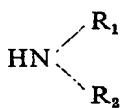


umgesetzt.

Schließlich sind die erfindungsgemüßen Glycinamid-derivate auch erhältlich, indem man Aminoessigsäure-derivate der Formel

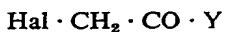


mit entsprechenden Aldehyden oder Ketonen durch reduktive Kondensation in Gegenwart von naszierendem oder katalytisch erregtem Wasserstoff in Verbindungen mit sekundärer Aminogruppe überführt und im Falle der Ester die Verfahrensprodukte anschließend mit einem Amin der Formel

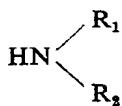


umgesetzt.

Die Herstellung unsymmetrisch substituierter Glycinamide ist auch in der Weise möglich, daß man Halogenessigsäurederivate der Formel



zunächst durch Einwirkung eines Amins der Formel



in die entsprechenden Halogenessigsäureamide überführt und letztere anschließend mit einem Amin der Formel $R \cdot NH_2$ umgesetzt, in welchem R eine andersartige Bedeutung als R_1 oder R_2 besitzt.

Im Anschluß an die Hauptreaktion kann man Glycinamide mit ungesättigten Resten R , R_1 oder R_2 in bekannter Weise, z. B. in Gegenwart von naszierendem oder katalytisch erregtem Wasserstoff zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen hydrieren.

Die beanspruchten neuen Glycinamide sind unzersetzt destillierende, meist flüssige Basen, welche in Wasser wenig, in den üblichen organischen Lösungsmitteln hingegen leicht löslich sind. Sie besitzen in Form ihrer Salze vornehmlich mit organischen Säuren oberflächenaktive Eigenschaften und schäumen in wäßriger Lösung. Manche anorganische Salze dieser

Basen sind auch in nichtpolaren Lösungsmitteln begrenzt löslich.

Die neuen Verbindungen können auch in Form ihrer Säureadditionssalze zur Anwendung gelangen. Auf Grund der Möglichkeit der Verwendung verschiedenartigster Salze lassen sich dieselben bei ihrer chemotherapeutischen Verwendung den jeweiligen Erfordernissen anpassen, da es dadurch möglich wird, die sonst wenig löslichen Basen in Substanzen mit differenzierter 10 Wasser- oder Fettlöslichkeit zu überführen. Zur Herstellung dieser Salze können sowohl anorganische als auch organische Säuren verwendet werden. Geeignete Salze sind beispielsweise die Hydrochloride, Hydrojodide, Phosphate, Amidosulfonate, Oxalate, Tartrate, Citrate, Gluconate, Mucinate, Undecenate, Oleate, Stearate, Penicillate (Penicillinate).

Die neuen Verbindungen bzw. deren Salze können für sich allein oder in Mischung untereinander zur Therapie akuter und chronischer Mastitiden beim Rind Verwendung finden. Sie eignen sich besonders zur lokalen Behandlung durch Euter-Instillation. Zur Sanierung genügt im allgemeinen eine im Abstand von 12 Stunden wiederholte Behandlung mit 0,1- bis 1,0%igen, vorzugsweise 0,4- bis 0,8%igen Lösungen der Glycinamide. In diesen Konzentrationen werden die erfindungsgemäß hergestellten Glycinamide vom Gewebe auch bei mehrmaliger Anwendung reizlos vertragen.

Beispiel 1

Isoamylamino-essigsäure-lauryloxypropylamid
Zu 130,5 g Isoamylamin (1,5 Mol) werden 173 g Chloressigsäurelauryloxypropylamid (0,5 Mol) hinzugegeben. Die Umsetzung tritt unter Erwärmung ein. Nach kurzer Zeit steigt die Temperatur auf 130°C. Durch 3stündiges Erwärmen des Reaktionsgemisches auf dem Wasserbad wird die Umsetzung zu Ende geführt. Nach Abkühlen wird das dunkelgefärbte Reaktionsgemisch mit 100 ccm Wasser und 300 ccm Äther 40 angeteigt, mit 270 ccm 2n-Natronlauge behandelt und unter Zugabe von weiteren 200 ccm Äther die wäßrige Schicht abgetrennt. Die ätherische Lösung wird zur Entfernung des im Überschuß angewandten Isoamylamins zweimal mit je 150 ccm Wasser ausgeschüttelt und anschließend über Kaliumcarbonat getrocknet. Der Äther wird auf dem Wasserbad vertrieben und der Rückstand unter verminderter Druck destilliert. Das Isoamylamino-essigsäure-lauryloxypropylamid

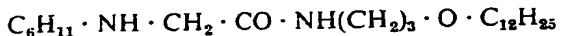
$C_5H_{11} \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH(CH_2)_8 \cdot O \cdot C_{12}H_{25}$
destilliert unter 0,1 mm Druck bei 225 bis 227°C als dickes, gelbliches Öl. Ausbeute: 60 bis 70% der Theorie. Hydrochlorid F. 150,5°C, saures Oxalat F. 191°C.

(2-Methylheptyl-6-amino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid
Bei Verwendung von 194 g 6-Amino-2-methylheptan (1,5 Mol) und 132 g Chloressigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid (0,5 Mol) wird das (2-Methylheptyl-6-amino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid

$C_8H_{17} \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH(CH_2)_8 \cdot O \cdot C_8H_{17}$, erhalten. $Kp_{0,1 \text{ mm}} 196$ bis 198°C . Ausbeute: 75 bis 85% der Theorie, saures Oxalat F. 173,5°C.

Cyclohexylamino-essigsäure-lauryloxypropylamid
Bei Verwendung von 150 g Cyclohexylamin (1,5 Mol) und 173 g Chloressigsäure-lauryloxypropylamid

(0,5 Mol) erhält man das Cyclohexylaminoessigsäure-lauryloxypropylamid



Kp._{0,1 mm} 230 bis 232°C. Ausbeute: 70 bis 75% der Theorie. Hydrochlorid F. 154°C, saures Oxalat F. 180,5°C.

Norbornylmethylamino-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid

Bei Verwendung von 188 g Norbornylmethylamin (1,5 Mol) und 132 g Chloressigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid (0,5 Mol) erhält man das Norbornylmethylamino-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid



Kp._{0,1 mm} 213 bis 217°C. Ausbeute: 80 bis 85% der Theorie, saures Oxalat F. 177°C.

Beispiel 2

3-Methylheptoxypropylamino-essigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid

93,5 g 3-Methylheptoxypropylamin (0,5 Mol) und 100 g Chloressigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid (0,5 Mol) werden in 1500 ccm Butanol gelöst und in Gegenwart von 159 g wasserfreiem Natriumcarbonat 8 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Butanol unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 500 ccm Äther aufgenommen, die ätherische Lösung zweimal mit je 150 ccm Wasser behandelt, über Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther auf dem Wasserbad verdampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält das (3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid



Kp._{0,3 mm} 223 bis 227°C. Ausbeute: 50 bis 60% der Theorie, saures Oxalat F. 183°C.

Lauryloxypropylamino-essigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid

Nach dem gleichen Verfahren gewinnt man aus 122 g Lauryloxypropylamin (0,5 Mol) und 100 g Chloressigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid (0,5 Mol) das Lauryloxypropylamino-essigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid



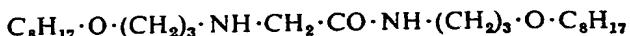
Kp._{0,2 mm} 248 bis 253°C. Ausbeute: 45 bis 55% der Theorie, saures Oxalat F. 166 bis 167°C.

Beispiel 3

(3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid

Zu 280,5 g 3-Methylheptoxypropylamin (1,5 Mol) werden 132 g Chloressigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid (0,5 Mol) hinzugegeben. Die Temperatur steigt innerhalb von 20 Minuten auf 80°C. Das Reaktionsgemisch wird noch weitere 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die Aufarbeitung geschieht nach

Beispiel 1. Das (3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid



siedet unter 0,1 mm Druck bei 220 bis 223°C. Ausbeute: 70 bis 75% der Theorie, saures Oxalat F. 174 bis 175°C.

Beispiel 4

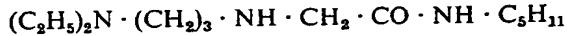
Dimethylaminopropylamino-essigsäure-isoamylamid

Zu 153 g Dimethylaminopropylamin (1,5 Mol) werden 82 g Chloressigsäureisoamylamid (0,5 Mol) hinzugegeben. Die Umsetzung verläuft unter starker Erwärmung, wobei die Temperatur auf 114°C steigt. Durch dreistündiges Erwärmen auf dem Wasserbad wird die Reaktion zu Ende geführt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100 ccm konzentrierter Kalilauge und 300 ccm Äther behandelt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel auf dem Wasserbad vertrieben und der Rückstand unter verminderter Druck destilliert. Nach Rückgewinnung des überschüssigen Dimethylaminopropylamins (Kp._{0,1 mm} 35 bis 40°C), destilliert das Dimethylaminopropylamino-essigsäure-isoamylamid

$(CH_3)_2N \cdot (CH_2)_3 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot C_5H_{11}$
unter 0,1 mm Druck bei 150 bis 157°C. Ausbeute: 45 bis 55% der Theorie, saures Dioxalat F. 176 bis 177°C.

Diäthylaminopropylamino-essigsäure-isoamylamid

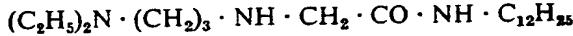
Bei Verwendung von 195 g Diäthylaminopropylamin (1,5 Mol) und 82 g Chloressigsäure-isoamylamid (0,5 Mol) erhält man das Diäthylaminopropylamino-essigsäure-isoamylamid



Kp._{0,01 mm} 152 bis 154°C. Ausbeute 50 bis 60% der Theorie, saures Dioxalat F. 223 bis 225°C.

Diäthylaminopropylamino-essigsäure-laurylamid

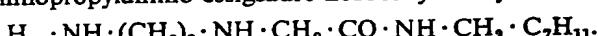
Nach dem gleichen Verfahren erhält man aus 195 g Diäthylaminopropylamin (1,5 Mol) und 131 g Chloressigsäure-laurylamid (0,5 Mol) das Diäthylaminopropylamino-essigsäure-laurylamid



Kp._{0,1 mm} 207 bis 211°C. Ausbeute: 65 bis 70% der Theorie, saures Dioxalat F. 163 bis 165°C.

Cyclohexylaminopropylamino-essigsäure-norbornylmethylamid

Bei Verwendung von 312 g Cyclohexylaminopropylamin (2,0 Mol) und 175 g Chloressigsäure-norbornylmethylamid (0,5 Mol) gewinnt man das Cyclohexylaminopropylamino-essigsäure-norbornylmethylamid



Kp._{0,3 mm} 265 bis 270°C. Ausbeute: 65 bis 70% der

Theorie. Dihydrochlorid F. 187 bis 188°C, Diamido-sulfonat F. 188 bis 189°C, saures Dioxalat F. 224°C (Zersetzung).

Beispiel 5

[(2-Methylheptyl-6)-(isoamyl)-amino-äthylamino]-essigsäure-isoamylamid

121 g (2-Methylheptyl-6)-(isoamyl)-amino-äthylamin (0,5 Mol) und 82 g Chloressigsäure-isoamylamid (0,5 Mol) werden in 1500 ccm Butanol gelöst und in Gegenwart von 159 g wasserfreiem Natriumcarbonat 8 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt nach Beispiel 2. Man erhält das [(2-Methyl-



vom Kp._{0,4 mm} 218 bis 222°C erhalten. Ausbeute: 50 bis 60% der Theorie, saures Dioxalat F. 190°C.

10-Amino-decylamino-essigsäure-(5-dehydro-norbornyl-2-methyl)-amid

Nach dem gleichen Verfahren gewinnt man aus 86 g Dekamethylendiamin (0,5 Mol) und 100 g Chloressig-

heptyl-6)-(isoamyl)-amino-äthylamino]-essigsäure-isoamylamid

(C₈H₁₇)(C₅H₁₁)N · CH₂ · CH₂ · NH · CH₂ · CO · NH · C₅H₁₁

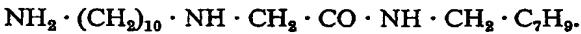
5 vom Kp._{0,1 mm} 194 bis 198°C. Ausbeute: 50 bis 60% der Theorie, saures Dioxalat F. 156 bis 157°C.

[(2-Methylheptyl-6)-(isoamyl)-amino-propyl-amino]-essigsäure-isoamylamid

Bei Verwendung von 128 g (2-Methylheptyl-6)-(isoamyl)-amino-propylamin (0,5 Mol) und 82 g Chloressigsäure-isoamylamid (0,5 Mol) wird das entsprechende [(2-Methylheptyl-6)-(isoamyl)-amino-propylamino]-essigsäure-isoamylamid



säure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid (0,5 Mol) das 10-Amino-decylamino-essigsäure-(5-dehydro-norbornyl-2-methyl)-amid



Ausbeute: 60 bis 70% der Theorie. Dihydrochlorid F. 202°C, saures Dioxalat F. 188 bis 190°C.

Beispiel 6

(Aminoäthylaminoäthylamino)-essigsäure-isoamylamid

257,5 g Diäthylentriamin [NH₂(CH₂)₂ · NH(CH₂)₂ · NH₂] (2,5 Mol) werden mit 82 g Chloressigsäure-isoamylamid (0,5 Mol) umgesetzt. Die Reaktions temperatur steigt auf 95°C. Durch 3 stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad wird die Umsetzung zu Ende geführt. Nach dem Abkühlen werden 100 ccm konzentrierter Kalilauge hinzugegeben und das Gemisch mit 300 ccm Chloroform behandelt. Der wäßrige Anteil wird erneut mit 150 ccm Chloroform aus-

30 geschüttelt und die vereinigten Lösungen in Chloroform über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Vertreiben des Lösungsmittels auf dem Wasserbad wird der Rückstand unter verminderter Druck destilliert.

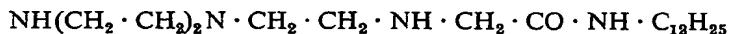
35 Nach Rückgewinnung des überschüssigen Diäthylentriamins (Kp._{5 mm} 105 bis 110°C) destilliert das (Aminoäthylaminoäthylamino)-essigsäure-isoamylamid



als dickes, wasserlösliches Öl vom Kp._{5 mm} 209 bis 214°C. Ausbeute: 45 bis 55% der Theorie, saures Trioxalat F. 208°C.

Piperazinoäthylamino-essigsäure-laurylamid

Nach demselben Verfahren gewinnt man aus 194 g Piperazinoäthylamin (1,5 Mol) und 131 g Chloressigsäure-laurylamid (0,5 Mol) das Piperazinoäthylamino-essigsäure-aurylamid



vom Kp._{0,05 mm} 214 bis 218°C. Ausbeute: 45 bis 55% der Theorie, saures Trioxalat F. 195°C (Zersetzung).

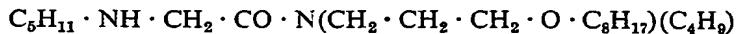
Beispiel 7

Isoamylamino-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-(isobutyl)-amid

Zu 130,5 g Isoamylamin (1,5 Mol) werden 158,5 g Chloressigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-(isobutyl)-amid (0,5 Mol) eingetragen. Die Umsetzung tritt unter Erwärmung ein, wobei die Temperatur auf 120°C

steigt. Durch 2 stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad wird die Reaktion zu Ende geführt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 300 ccm 2n-Natronlauge versetzt und zweimal mit je 300 ccm Äther ausgeschüttelt. Zur Entfernung des überschüssigen Isoamylamins wird die ätherische Lösung zweimal mit je 100 ccm Wasser behandelt, die ätherische Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther auf dem Wasserbad vertrieben und der Rückstand unter verminderter Druck destilliert.

60 Das Isoamylamino-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-(isobutyl)-amid



destilliert unter 0,1 mm Druck bei 176 bis 179°C. Ausbeute: 70 bis 80% der Theorie. Amidosulfonat F. 107°C, saures Oxalat F. 188°C.

Myristylamino-essigsäuremorpholid

Nach demselben Verfahren erhält man aus 319 g Myristylamin (1,5 Mol) und 81,7 g Chloressigsäure-

11

morpholid (0,5 Mol) das Myristylamino-essigsäure-morpholid



Kp._{0,02 mm} 204 bis 207°C. Ausbeute: 55 bis 65% der Theorie. Hydrochlorid F. 200°C, saures Oxalat F. 203°C.

Beispiel 8

Diäthylaminopropylamino-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid

195 g Diäthylaminopropylamin (1,5 Mol) und 137,5 g Chloressigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid (Kp._{5 mm} 157 bis 159°C; 0,5 Mol) werden, wie im Beispiel 1 angegeben, umgesetzt. Die Reaktions-



Kp._{0,15 mm} 204 bis 208°C. Ausbeute: 60 bis 70% der Theorie, saures Oxalat F. 179 bis 180°C (Zersetzung).

(Aminoäthylaminoäthylamino)-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid

Bei Verwendung von 155 g Diäthyltriamin (1,5 Mol) und von 92 g Chloressigsäure-(2-methylheptyl-6)-isoamyl-amid (0,3 Mol) erhält man das (Aminoäthylaminoäthylamino)-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid



Kp._{0,03 mm} 198 bis 199°C. Ausbeute: 60 bis 70% der Theorie, saures Dioxalat F. 218 bis 220°C (Zersetzung).

Beispiel 9

Myristylamino-essigsäurepiperidid

319 g Myristylamin (1,5 Mol) und 80,7 g Chloressigsäurepiperidid (0,5 Mol) werden, wie im Beispiel 1 angegeben, umgesetzt und das Reaktionsgemisch entsprechend aufgearbeitet. Nach Abtrennen des überschüssigen Myristylamins (Kp._{5 mm} 135 bis 145°C) erhält man das Myristylamino-essigsäurepiperidid



vom Kp._{0,2 mm} 234 bis 236°C. Ausbeute: 45 bis 55% der Theorie. Hydrochlorid F. 165°C, saures Oxalat F. 196 bis 197°C.

(2,6-Dimethyloctyl-8-amino)-essigsäurepiperidid

Nach dem gleichen Verfahren gewinnt man aus 235 g 8-Amino-2,6-dimethyloctan (1,5 Mol) und 80,7 g Chloressigsäurepiperidid (0,5 Mol) das (2,6-Dimethyloctyl-8-amino)-essigsäurepiperidid



vom Kp._{0,3 mm} 185 bis 191°C. Ausbeute: 55 bis 60% der Theorie. Hydrochlorid F. 113°C.

Laurylamino-essigsäure-hexamethylenimid

Aus 277,5 g Laurylamin (1,5 Mol) und 87,5 g Chloressigsäure-hexamethylenimid (0,5 Mol) erhält man das Laurylamino-essigsäure-hexamethylenimid



vom Kp._{0,05 mm} 208 bis 212°C. Ausbeute: 45 bis 50% der Theorie. Hydrochlorid F. 141 bis 143°C.

12

temperatur beträgt 105°C. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend Beispiel 1.

Man erhält das Diäthylaminopropylamino-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid



Kp._{0,08 mm} 164 bis 166°C. Ausbeute: 80 bis 90% der Theorie, saures Oxalat F. 171°C.

Piperazinoäthylamino-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid

Unter Verwendung von 193,5 g Aminoäthylpiperazin (1,5 Mol) und 137,7 g Chloressigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid (0,5 Mol) gewinnt man das Piperazinoäthylamino-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid,



Kp._{0,15 mm} 204 bis 208°C. Ausbeute: 60 bis 70% der Theorie, saures Oxalat F. 179 bis 180°C (Zersetzung).

(Aminoäthylaminoäthylamino)-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid

Bei Verwendung von 155 g Diäthyltriamin (1,5 Mol) und von 92 g Chloressigsäure-(2-methylheptyl-6)-isoamyl-amid (0,3 Mol) erhält man das (Aminoäthylaminoäthylamino)-essigsäure-(2-methylheptyl-6)-(isoamyl)-amid



(2,6-Dimethyloctyl-8-amino)-essigsäure-2,2,4- bzw. 2,4,4-trimethylhexamethylenimid

Aus 235 g 8-Amino-2,6-dimethyloctan (1,5 Mol) und 108,7 g Chloressigsäure-2,2,4- bzw. 2,4,4-trimethylhexamethylenimid (0,5 Mol) erhält man das (2,6-Dimethyloctyl-8-amino)-essigsäure-2,2,4- bzw. 2,4,4-trimethylhexamethylenimid



vom Kp._{0,05 mm} 180 bis 184°C. Ausbeute: 50 bis 60% der Theorie, saures Oxalat F. 184 bis 185°C.

(3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-2,2,4- bzw. 2,4,4-trimethylhexamethylenimid

Nach dem gleichen Verfahren erhält man aus 280,5 g (3-Methylheptoxy)-propylamin (1,5 Mol) und 108,7 g Chloressigsäure-2,2,4- bzw. 2,4,4-trimethylhexamethylenimid (0,5 Mol) das (3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-2,2,4- bzw. 2,4,4-trimethylhexamethylenimid



vom Kp._{0,1 mm} 196 bis 207°C. Ausbeute: 40 bis 50% der Theorie, saures Oxalat F. 180 bis 181°C.

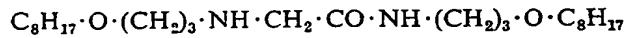
Beispiel 10

(3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid

Zu 149,6 g 3-Methylheptoxypropylamin (0,8 Mol) werden am absteigenden Kühler 33,4 g Bromessigester (0,2 Mol) eingetropft. Die Reaktionstemperatur steigt auf 70°C. Anschließend wird die Innen temperatur auf 170°C gesteigert, wobei das entstandene Äthanol überdestilliert. Die Reaktion ist nach 3 Stunden beendet. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch unter Zugabe von 200 ccm 2-n-

Natronlauge mit 300 ccm Äther ausgeschüttelt, die ätherische Schicht abgetrennt, mit Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther auf dem Wasserbad vertrieben und der Rückstand unter verminderter Druck destilliert.

Nach Rückgewinnung des überschüssigen 3-Methylheptoxypropylamins vom Kp._{9 mm} 105 bis 120°C erhält man das (3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid

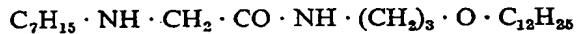


vom Kp._{0,05 mm} 212 bis 218°C, welches mit der im Beispiel 3 beschriebenen Verbindung identisch ist. Ausbeute: 70 bis 80% der Theorie.

Beispiel 11

Heptylamino-essigsäure-lauryloxypropylamid

30,2 g Heptylamino-essigsäureäthylester (0,15 Mol), vom Kp._{16 mm} 126 bis 128°C werden mit 110 g Lauryloxypropylamin (0,45 Mol) am absteigenden Kübler auf 170 bis 190°C erhitzt, wobei das abgespaltene Äthanol übergeht. Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet. Das Reaktionsgemisch wird der Destillation unter verminderter Druck unterworfen. Nach Wiedergewinnung des überschüssigen Lauryloxypropylamins vom Kp._{3 mm} 120 bis 130°C erhält man das Heptylamino-essigsäure-lauryloxypropylamid



vom Kp._{0,3 mm} 227 bis 229°C. Ausbeute: 85 bis 95% der Theorie.

Laurylamino-essigsäure-(3-diäthylaminopropyl)-amid

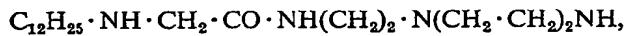
In entsprechender Weise gewinnt man aus 27,1 g Laurylaminoessigsäureäthylester (0,1 Mol) vom Kp._{8 mm} 169 bis 171°C und 39 g 3-Diäthylaminopropylamin (0,3 Mol) das Laurylamino-essigsäure-(3-diäthylaminopropyl)-amid,



vom Kp._{0,1 mm} 208 bis 211°C. Ausbeute: 65 bis 75% der Theorie.

Laurylamino-essigsäure-piperazinoäthylamid

Unter Verwendung von 27,1 g Laurylamino-essigsäureäthylester (0,1 Mol) und 38,7 g Piperazinoäthylamin (0,3 Mol) erhält man das Laurylamino-essigsäure-piperazinoäthylamid



vom Kp._{0,14 mm} 228 bis 231°C. Ausbeute: 70 bis 80% der Theorie.

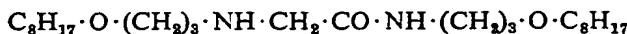
Beispiel 12

(3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid

Zu 280,5 g 3-Methylheptoxypropylamin (1,5 Mol) werden 100 g Chloressigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid (0,5 Mol) hinzugefügt.

Die Reaktionstemperatur steigt auf 105°C. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 5 Stunden auf 210 bis 220°C im Ölbald erhitzt und, wie im Beispiel 1 angegeben, aufgearbeitet. Unter verminderter Druck destilliert zuerst das abgespaltene Dehydronorbornylmethylamin vom Kp._{4 mm} 52 bis 54°C, dann das überschüssige 3-Methylheptoxypropylamin vom Kp._{5 mm} 100

bis 105°C. Man erhält das (3-Methylheptoxypropylamino)-essigsäure-(3-methylheptoxypropyl)-amid



vom Kp._{0,01 mm} 200 bis 210°C. Ausbeute: 65 bis 75% der Theorie. Die Base ist mit der im Beispiel 3 beschriebenen Verbindung identisch.

Beispiel 13

(Diäthylaminoäthylamino)-essigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid

- 90 g Aminoessigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid (0,5 Mol) und 24,4 g Diäthylaminoäthylchlorid (0,18 Mol) werden bei einer Temperatur von 45°C zusammengegeben, wobei die Reaktionstemperatur auf 97°C ansteigt. Durch 3ständiges Erwärmen auf dem Wasserbad wird die Reaktion zu Ende geführt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen mit 15 30 ccm konzentrierter Natronlauge behandelt und anschließend zweimal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel auf dem Wasserbad vertrieben und der Rückstand unter verminderter Druck 20 destilliert. Nach Rückgewinnung des überschüssigen Aminoessigsäure-(5-dehydronorbornylmethyl)-amids vom Kp._{8 mm} 215 bis 220°C erhält man das (Diäthylaminoäthylamino)-essigsäure-(5-dehydronorbornyl-2-methyl)-amid
- 25 30 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_8\text{H}_9$ vom Kp._{0,2 mm} 206 bis 209°C. Ausbeute: 50 bis 60% der Theorie.

Beispiel 14

Cyclohexylamino-essigsäure-lauryloxypropylamid

- 15 155 g Aminoessigsäureäthylester (1,5 Mol), in 250 ccm Methanol gelöst, werden in Gegenwart von 70 g aktivierte Aluminium unter Rühren mit 98 g Cyclohexanon (1,0 Mol) in 250 ccm Methanol versetzt. Die Temperatur steigt langsam auf 50°C. Unter Zugabe von 150 ccm Wasser wird das Reaktionsgemisch 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen 20 wird das Aluminiumhydroxyd und nicht verbrauchtes Aluminium durch Filtrieren abgetrennt. Das Methanol wird auf dem Wasserbad unter verminderter Druck abdestilliert und der Rückstand in 500 ccm Äther aufgenommen. Zur Entfernung von unverbrauchtem 25 5 Aminoessigsäureäthylester wird die ätherische Lösung mit 100 ccm Wasser ausgeschüttelt. Anschließend entzieht man die Base dem Äther durch Ausschütteln mit 400 ccm 2n-Salzsäure. Der wäßrige Anteil wird nochmals mit 200 ccm Äther ausgeschüttelt und in der 30 wäßrigen Phase die Base durch Zugabe von 450 ccm 2n-Natronlauge in Freiheit gesetzt. Die Base wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet und nach Entfernen des Äthers auf dem Wasserbad der Rückstand im Vakuum 35 55 destilliert. Der Cyclohexylamino-essigsäureäthylester 60 siedet bei 8 mm Druck bei 99 bis 101°C. Ausbeute: 55,5 g Cyclohexylamino-essigsäureäthylester (0,3 Mol) werden mit 219 g Lauryloxypropylamin (0,9 Mol) am absteigenden Kübler auf 150°C erhitzt, wobei das abgespaltene Äthanol übergeht. Die Reaktion ist nach

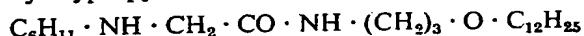


siedet bei 8 mm Druck bei 99 bis 101°C. Ausbeute: 50 bis 60% der Theorie.

- 65 55,5 g Cyclohexylamino-essigsäureäthylester (0,3 Mol) werden mit 219 g Lauryloxypropylamin (0,9 Mol) am absteigenden Kübler auf 150°C erhitzt, wobei das abgespaltene Äthanol übergeht. Die Reaktion ist nach

15

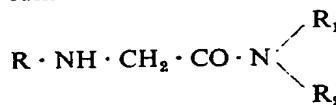
2 Stunden beendet. Nach Rückgewinnung des überschüssigen Lauryloxypropylamins vom Kp. 120 bis 130°C erhält man das Cyclohexylamino-essigsäure-lauryloxypropylamid,



vom Kp._{0,06 mm} 225 bis 229°C, welches mit der im Beispiel 1 beschriebenen Base identisch ist. Ausbeute: 65 bis 75% der Theorie.

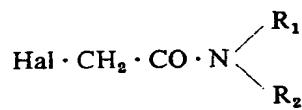
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von antimikrobiell wirksamen Derivaten des Glycinamids der allgemeinen Formel



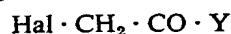
bzw. deren Salzen, worin R und R₁ gleiche oder verschiedene, gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste mit 5 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl- bzw. primäre, sekundäre oder tertiäre Aminoalkylgruppen mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen, niedermolekulare Aminoalkylenaminoalkylgruppen, oder gesättigte bzw. ungesättigte Cycloalkyl- bzw. Bicycloalkylreste mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls niedermolekular alkyliert sind und entweder direkt oder über gegebenenfalls verzweigte, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkenylgruppen mit dem Stickstoffatom verbunden sind und R₂ ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R oder R₁ die Bedeutung einer Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl- bzw. Aminoalkylenaminoalkylgruppe hat und/oder R₁ und R₂ auch zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bedeuten können, welcher gegebenenfalls ein- oder mehrfach niedermolekular alkyliert ist, daß durch gekennzeichnet, daß man

a) Halogenessigsäureamide der Formel

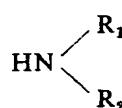


worin Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, mit einem Amin der Formel R · NH₂ umgesetzt, oder

b) Halogenessigsäure-Derivate der Formel



worin Y eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, mit mindestens 2 Mol eines Amins der Formel R · NH₂ bzw. R₁ · NH₂ oder zunächst mit 1 Mol eines Amins der Formel



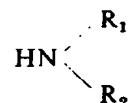
und anschließend mit einem Amin der Formel R · NH₂ umgesetzt oder

16

c) Aminoessigsäure-Derivate der Formel

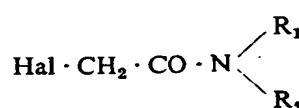


mit einem Amin der Formel

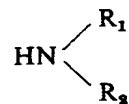


kondensiert oder

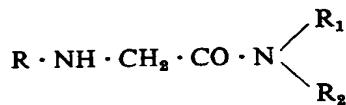
d) Halogenessigsäureamide der Formel



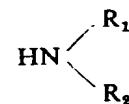
mit 1 Mol eines Amins der Formel RNH₂ und anschließend mit einem Amin der Formel



oder Aminoessigsäureamide der Formel



mit einem Amin der Formel

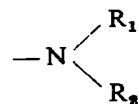


bei erhöhten Temperaturen unter Umamidierung umgesetzt oder

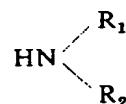
e) Aminoessigsäurederivate der Formel



worin Z eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder den Rest



bedeutet, durch Einwirkung von Halogeniden der Formel Hal · R in Verbindungen mit sekundärer Aminogruppe überführt und im Falle der Ester die Verfahrensprodukte anschließend mit einem Amin der Formel



umgesetzt oder

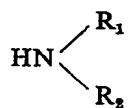
f) Aminoessigsäurederivate der Formel



mit entsprechenden Aldehyden oder Ketonen durch reduktive Kondensation in Gegenwart von naszierendem oder katalytisch erregtem Wasserstoff in Verbindungen mit sekundärer Aminogruppe überführt und im Falle der

17

Ester die Verfahrensprodukte anschließend mit Amin der Formel



5

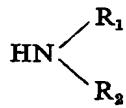
umsetzt und

Verfahrensprodukte mit ungesättigten Resten R_1 , R_2 im Anschluß an die Hauptreaktion ¹⁰ ebenfalls zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen hydriert.

2. Abänderung des Verfahrens nach Anspruch 1, b), dadurch gekennzeichnet, daß man zwecks Herstellung unsymmetrisch substituierter ¹⁵ Glycinamide Halogenessigsäurederivate der Formel



zunächst durch Einwirkung eines Amins der Formel



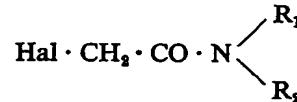
20

in die entsprechenden Halogenessigsäureamide ²⁵ überführt und letztere anschließend gemäß An-

18

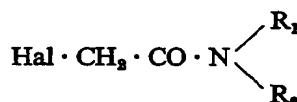
spruch 1, a) mit einem Amin der Formel $\text{R} \cdot \text{NH}_2$ umsetzt, in welchem R eine andersartige Bedeutung besitzt als R_1 bzw. R_2 .

3. Verfahren nach Anspruch 1, a), b) und d), dadurch gekennzeichnet, daß der Ersatz des Halogenatoms in Halogenessigsäureamiden der Formel



durch Umsetzung mit überschüssigem Amin der Formel RNH_2 in Abwesenheit von Lösungsmitteln und/oder säurebindenden Mitteln erfolgt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, a), b) und d), dadurch gekennzeichnet, daß der Ersatz des Halogenatoms in Halogenessigsäureamiden der Formel



durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen eines Amins der Formel RNH_2 in Gegenwart inerter Lösungsmittel und säurebindender Mittel erfolgt.